

Utilisation d'un système catalytique pour la (co)oligomérisation du lactide et du glycolide

La présente invention concerne l'utilisation d'un système constitué d'une résine échangeuse d'ions à caractère acide fort comme catalyseur et d'un additif de (co)oligomérisation, en tant que système catalytique de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle. La présente invention concerne également un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide comprenant l'utilisation d'un tel système catalytique.

De nos jours, une attention croissante est portée aux polymères synthétiques pour l'élaboration d'organes artificiels et la formulation de médicaments [*Chem. Eng. News* 2001, 79 (6), 30]. Les polymères concernés doivent respecter un certain nombre de critères et, en particulier, ils doivent être biocompatibles. Le caractère biodégradable est un avantage supplémentaire si le polymère doit être éliminé après une période appropriée d'implantation dans un organisme. A cet égard, les copolymères à base d'acide lactique et glycolique (PLGA) présentent un très grand intérêt car ils sont sensibles à l'hydrolyse et sont dégradés *in vivo* avec libération de sous-produits non-toxiques. Le champ d'application des PLGA est très vaste (*Adv. Mater.* 1996, 8, 305 et *Chemosphere* 2001, 43, 49). Dans le domaine chirurgical, ils sont utilisés pour la synthèse de fils multi-brins, de sutures, d'implants, de prothèses... En pharmacologie, ils permettent l'encapsulation, le transfert et la libération contrôlée de principes actifs.

Pour toutes ces applications, le facteur clé est la vitesse de dégradation des PLGA qui dépend bien sûr de leur structure (longueur de chaîne, dispersité, proportion, stéréochimie et enchaînement des monomères...). Ces dernières années, de nombreux travaux ont donc été consacrés à la mise au point de catalyseurs et/ou amorceurs de (co)polymérisation, c'est-à-dire de polymérisation ou de copolymérisation, du lactide et du glycolide permettant de préparer des PLGA de structure contrôlée.

L'utilisation de systèmes métalliques conduit le plus souvent à une contamination des copolymères ainsi obtenus par la présence de sels métalliques, ce qui constitue parfois une limitation importante selon les applications envisagées. La mise au point de systèmes non-métalliques permettant la (co)polymérisation contrôlée du lactide et du glycolide constitue donc un enjeu majeur. La présente invention s'inscrit dans ce cadre

et concerne plus particulièrement les (co)polymères du lactide et du glycolide de faible masse, c'est-à-dire les (co)oligomères du lactide et du glycolide.

La déposante propose donc l'utilisation d'un système catalytique simple, constitué d'un catalyseur et d'un additif de (co)oligomérisation, et qui permet de contrôler la longueur de chaîne mais également la nature des extrémités de chaîne des (co)oligomères préparés. L'utilisation d'une résine échangeuse d'ions comme catalyseur permet de séparer les oligomères du catalyseur de façon simple et efficace, le catalyseur pouvant être réutilisé sans perte d'activité.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un système catalytique constitué

- 10 (a) d'un catalyseur polymérique de type résine échangeuse d'ions à caractère acide fort (1), et
- (b) d'un additif de (co)oligomérisation de formule générale (2)



(2)

dans laquelle

- 15 E représente un élément du groupe 16 ;
 R^1 représente un atome d'hydrogène ou de deutérium ;
 R^2 représente un atome d'hydrogène ou de deutérium, ou un groupe de formule $-\text{E}_{14}(\text{R}_{14})(\text{R}'_{14})(\text{R}''_{14})$;
 E_{14} est un élément du groupe 14 ;
- 20 R_{14} , R'_{14} et R''_{14} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; l'atome de deutérium ; l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, et dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, hydroxy, alkyle, alkoxy, cycloalkyle, cycloalkoxy, aryle, aryloxy, carboxy, alkoxy carbonyle, cycloalkoxycarbonyle et aryloxycarbonyle,
- 25 pour la (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle.

L'expression halo signifie fluoro, chloro, bromo ou iodo, et de préférence chloro. L'expression alkyle représente un radical alkyle de 1 à 20 atomes de carbone. Cette expression couvre les radicaux alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaires ou ramifiés et en particulier les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle. L'expression couvre également les radicaux comprenant plus de 6 atomes de carbone tels que les radicaux heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, docécyde,

tridécyle, tétradécyle, pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle, octadécyle, nonadécyle et eicosyle.

Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est un radical de 1 à 6 atomes de carbone tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkoxycarbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle.

Les radicaux cycloalkyles sont choisis parmi les cycloalkyles monocycliques saturés ou insaturés. Les radicaux cycloalkyles monocycliques saturés peuvent être choisis parmi les radicaux ayant de 3 à 7 atomes de carbone tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Les radicaux cycloalkyles insaturés peuvent être choisis parmi les radicaux cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentadiène, cyclohexadiène. Le terme cycloalkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical cycloalkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclobutènyloxy, cyclopentènyloxy, cyclohexènyloxy, cyclopentadienyloxy, cyclohexadienyloxy. Le terme cycloalkoxycarbonyle désigne les radicaux dans lesquels le radical cycloalkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux cyclopropyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle, cycloheptyloxycarbonyle, cyclobutènyloxycarbonyle, cyclopentènyloxycarbonyle, cyclohexènyloxycarbonyle.

Les radicaux aryles peuvent être de type mono ou polycycliques. Les radicaux aryles monocycliques peuvent être choisis parmi les radicaux phényle optionnellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tel que tolyle, xylyle, mésityle, cuményle. Les radicaux aryles polycycliques peuvent être choisis parmi les radicaux naphtyle, anthryle, phénanthryle. Le terme aryloxy désigne les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux phényloxy, tolyloxy, naphtyloxy, anthryloxy et phénanthryloxy. Le terme aryloxycarbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryloxy est tel que défini ci-dessus, comme par exemple phényloxycarbonyle, tolyloxycarbonyle.

Dans la présente demande, le terme (co)oligomérisation signifie oligomérisation ou cooligomérisation avec des degrés de polymérisation (DP) inférieurs à 30. Ainsi la (co)oligomérisation du lactide et du glycolide couvre l'oligomérisation du lactide,

l'oligomérisation du glycolide mais également la cooligomérisation du lactide et du glycolide.

De préférence, dans un système catalytique selon la présente invention, la quantité de monomère par rapport à l'additif de (co)oligomérisation est comprise entre 2 et 5 30 équivalents molaire et, de manière très préférentielle, entre 4 et 10 équivalents molaire.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un système catalytique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulaire à base de styrène et de divinylbenzène à fonctions acide 10 sulfonique.

De préférence, dans un système catalytique tel que défini ci-dessus, le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulée de type Amberlyst® ou Dowex®, et très préférentiellement une résine de type Amberlyst®.

Selon la présente invention, l'additif de (co)oligomérisation de formule (2) ainsi 15 utilisé joue le rôle d'initiateur (ou d'amorceur) de la (co)oligomérisation. Sa présence est indispensable car en l'absence d'un tel composé de formule (2), les réactions de (co)oligomérisation sont beaucoup plus lentes, conduisent à des rendements beaucoup plus faibles, ne sont pas reproductibles, et ne sont donc pas exploitables industriellement.

20 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un système catalytique telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que le composé de formule générale (2) est tel que

E représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R¹ représente un atome d'hydrogène ;

25 R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule
-E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;

E₁₄ est un atome de carbone ou de silicium ;

30 R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, alkyle, cycloalkyle, phényle, naphtyle, carboxy et alkoxy carbonyle,

et plus particulièrement,

E représente un atome d'oxygène ;

R¹ représente un atome d'hydrogène ;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule
-E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;

E'₁₄ est un atome de carbone ;

5 R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou un radical alkyle substitué ou non-substitué dans lequel le ou lesdits substituants sont choisis parmi alkyle, carboxy et alkoxy carbonyle ;

et de manière très préférentielle

E représente un atome d'oxygène ;

10 R¹ un atome d'hydrogène ;

R² un atome d'hydrogène ou un groupe de formule -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) dans laquelle E₁₄ représente un atome de carbone et R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un système catalytique tel que défini ci-dessus et caractérisée en ce que l'additif de (co)oligomérisation de formule générale (2) est soit l'eau soit un alcool. Selon la présente invention, cet alcool a pour formule R²-OH dans laquelle R² est tel que défini ci-dessus. Parmi les alcools, on peut citer par exemple le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-butanol, le pentan-1-ol, des alcools à chaîne plus longue tel que le dodécanol ou bien des alcools substitués tels que le lactate d'éthyle. De préférence, l'alcool utilisé dans un système catalytique tel que défini ci-dessus est un alcool aliphatique et très préférentiellement l'alcool aliphatique est choisi parmi l'isopropanol, le pentan-1-ol et le dodécan-1-ol.

20 25 L'invention a également pour objet un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle, procédé qui consiste à mettre en présence le ou les monomères considérés, un système catalytique tel que défini ci-dessus constitué d'un catalyseur polymérique de type résine échangeuse d'ions à caractère acide fort (1) et d'un additif de (co)oligomérisation de formule générale (2) dans un solvant d'oligomérisation.

30 Le solvant de la réaction est choisi parmi les solvants qui n'interfèrent pas avec la réaction catalytique elle-même. A titre d'exemple de tels solvants, on peut citer les hydrocarbures aromatiques (tels que le toluène, un xylène ou le mésitylène), éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements nitro (tel que le nitrobenzène), les éthers (tels que le méthyl*tertiobutyl*éther, le tétrahydrofurane ou le

dioxane), les halogénures aliphatiques ou aromatiques (tels que le dichlorométhane, le chloroforme, le dichloroéthane ou un dichlorobenzène).

Selon le procédé de la présente demande, les réactions sont conduites à des températures comprises entre -20° C et environ 150° C, de préférence entre 20° C et 5 80° C. Les durées de réaction sont comprises entre une heure et 64 heures, et de préférence entre 14 heures et 48 heures. La quantité de monomère par rapport à l'additif de (co)oligomérisation est comprise entre 2 et 30 équivalents molaire et, de manière très préférentielle, entre 4 et 10 équivalents molaire. Le rendement d'un procédé de (co)oligomérisation selon la présente invention est en général supérieur à 10 80 % et peut même atteindre les 100 % dans des conditions relativement douces (40° C, quelques heures) comme illustré dans les exemples.

L'invention a plus particulièrement pour objet également un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide tel que défini ci-dessus, avec un système catalytique tel que défini ci-dessus et dont le catalyseur polymérique (1) est 15 une résine macroréticulaire à base de styrène et de divinylbenzène à fonctions acide sulfonique. De préférence, le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulée de type Amberlyst® ou Dowex®, et très préférentiellement une résine de type Amberlyst®.

L'invention a plus particulièrement pour objet également un procédé de 20 (co)oligomérisation tel que défini ci-dessus, avec un système catalytique tel que défini ci-dessus et le composé de formule générale (2) dans laquelle

E représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R¹ représente un atome d'hydrogène ;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule 25 -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;

E₁₄ est un atome de carbone ou de silicium ;

R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou l'un 30 des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, alkyle, cycloalkyle, phényle, naphtyle, carboxy et alkoxy carbonyle,

et plus particulièrement,

E représente un atome d'oxygène ;

R¹ représente un atome d'hydrogène ;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule 35 -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;

E'₁₄ est un atome de carbone ;

R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou un radical alkyle substitué ou non-substitué dans lequel le ou lesdits substituants sont choisis parmi alkyle, carboxy et alkoxy carbonyle ;

5 et de manière très préférentielle

E représente un atome d'oxygène ;

R¹ un atome d'hydrogène ;

10 R² un atome d'hydrogène ou un groupe de formule -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) dans laquelle E₁₄ représente un atome de carbone et R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide tel que défini ci-dessus, avec un système catalytique dont l'additif de (co)oligomérisation est soit l'eau soit un alcool. De préférence, l'alcool est un alcool aliphatique et très préférentiellement l'alcool aliphatique est choisi 15 parmi l'isopropanol, le pentan-1-ol et le dodécan-1-ol.

Le procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle selon la présente invention permet donc de contrôler la nature des extrémités de chaîne des (co)oligomères et convient particulièrement bien pour l'obtention de (co)oligomères d'extrémités acide-alcool ou ester-alcool comme illustré dans la 20 partie expérimentale. En fin de réaction, la résine peut être séparée de l'oligomère par simple filtration du milieu et la résine ainsi récupérée peut être réutilisée sans perte d'activité.

Le procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide selon la présente invention convient particulièrement bien pour l'obtention de (co)oligomères de masse comprise entre 300 et 5 000 Dalton, plus particulièrement entre 500 et 3 000 Dalton. 25

Le procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide selon la présente invention présente de nombreux avantages, en particulier,

- le système catalytique est constitué d'une résine échangeuse d'ions à caractère acide fort et d'un additif de (co)oligomérisation qui sont facilement accessibles et bon marché ;
- l'utilisation d'un additif comme initiateur de (co)oligomérisation permet non seulement d'améliorer très significativement le déroulement de la

(co)oligomérisation mais également de contrôler précisément la longueur de chaîne qui est pratiquement égale au rapport initial monomère sur initiateur ;

- l'utilisation d'un additif comme initiateur de (co)oligomérisation permet également de contrôler la nature des extrémités de chaîne des (co)oligomères préparés ;
- la (co)oligomérisation peut être effectuée dans des conditions de température relativement douces, telles que 40° C, sans que les temps de réaction nécessaires à une conversion quasi-totale du ou des monomères ne dépassent quelques heures et au maximum 48 heures ;
- la distribution de masse des (co)oligomères obtenus est très étroite ; les indices de polydispersité des (co)oligomères obtenus selon la présente invention sont en effet compris entre 1,0 et 1,4 ;
- les (co)oligomères obtenus peuvent être facilement, rapidement et efficacement purifiés sans modification de leurs propriétés, la résine étant éliminée quantitativement par simple filtration.
- la résine ainsi récupérée garde ses propriétés et elle peut être réutilisée sans qu'une perte d'activité soit observée.

L'invention concerne enfin des oligomères ou co-oligomères du lactide et du glycolide obtenus ou susceptibles d'être obtenus par la mise en œuvre d'un procédé tel que décrit ci-dessus. De tels (co)oligomères sont de faible masse comprise entre 300 et 5 000 Dalton, et plus particulièrement entre 500 et 3 000 Dalton. De tels (co)oligomères peuvent également présenter des extrémités contrôlées acide-alcool ou ester-alcool.

Les produits de formule générale (1) et (2) sont commerciaux ou peuvent être fabriqués par les méthodes connues de l'homme de métier.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans la présente demande ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient l'invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets et toutes autres références mentionnées dans la présente demande, sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

Exemple 1 : Préparation d'un oligomère du (D,L-lactide) à extrémités ester-alcool (Mw proche de 1 000 Da)

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 3,00 g de D,L-lactide (0,021 mol), 20 mL de dichlorométhane, 3,00 g de résine Amberlyst® 15 (0,0135 mol d'acide) et 0,41 mL de pentan-1-ol (0,0037 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 45 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1 mL) et versé sous agitation sur du pentane (15 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 2,8 g d'oligomères (83 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines (Mw = 1 036 Dalton, Mw/Mn = 1,22). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 2 : Préparation d'un oligomère du (D,L-lactide) à extrémités acide-alcool (Mw proche de 1 000 Da)

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 23,80 g de D,L-lactide (0,165 mol), 200 mL de dichlorométhane, 23,73 g de résine Amberlyst® 15 (0,111 mol d'acide) et 0,74 mL d'eau (0,041 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 48 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (6 mL) et versé sous agitation sur du pentane (120 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 20,1 g d'oligomères (82 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines (Mw = 917 Dalton, Mw/Mn = 1,16). La nature des extrémités de chaîne acide-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 3 : Préparation d'un oligomère du (D,L-lactide) à extrémités ester-alcool (Mw < 1 000 Da)

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 3,00 g de D,L-lactide (0,021 mol), 20 mL de dichlorométhane, 3,12 g de résine Amberlyst® 15 (0,014 mol d'acide) et 0,59 mL de pentan-1-ol (0,0054 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 40 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1 mL) et versé sous agitation sur du pentane (15 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 3,2 g d'oligomères (89 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines ($M_w = 597$ Dalton, $M_w/M_n = 1,3$). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acetonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 4 : Préparation d'un co-oligomère (D,L-lactide/glycolide) 80/20 à extrémités ester-alcool (Mw < 1 000 Da)

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 1,40 g de D,L-lactide (0,0097 mol), 0,30 g de glycolide (0,0026 mol), 15 mL de dichlorométhane, 1,20 g de résine Amberlyst® 15 (0,006 mol d'acide) et 0,23 mL de pentan-1-ol (0,002 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 40 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le rapport des intégrales des signaux correspondants à la partie polylactide (5,2 ppm) et polyglycolide (4,85 ppm) permet d'évaluer la composition du copolymère à 79 % de lactide et 21 % de glycolide. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1 mL) et versé sous agitation sur du pentane (15 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 1,45 g d'oligomères (86 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines ($M_w = 568$ Dalton, $M_w/M_n = 1,28$). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse

(ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 5 : Préparation d'un co-oligomère (D,L-lactide/glycolide) 50/50 à extrémités ester n-pentyl- alcool (Mw > 1.000 Da)

5 Dans un ballon Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 5,00 g de D,L-lactide (0,035 mol), 5,00 g de glycolide (0,043 mol), 60 mL de dichlorométhane, 10,00 g de résine Amberlyst[®]15 (0,050 mol d'acide) et 1,83 mL de pentan-1-ol (0,0168 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à reflux (45° C) pendant 40 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; 10 la conversion des monomères est supérieure à 95 %. Le rapport des intégrales des signaux correspondants à la partie polylactide (5,20 ppm) et polyglycolide (4,85 ppm) permet d'évaluer la composition du copolymère à 49 % de lactide et 51 % de glycolide. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (3 mL) et versé sous agitation sur du pentane (44 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide 15 7,50 g d'oligomères (65 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore-blanchâtre visqueux. Selon une analyse GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses molaires voisines (Mw = 20 1550 Dalton, Mw/Mn = 1,19). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 6 : Préparation d'un co-oligomère (D,L-lactide/glycolide) 50/50 à extrémités ester n-dodécyl- alcool (Mw > 1.000 Da)

Dans un ballon Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 5,00 g de D,L-lactide (0,035 mol), 5,00 g de glycolide (0,043 mol), 60 mL de dichlorométhane, 10,00 g de résine Amberlyst[®]15 (0,050 mol d'acide) et 3,82 mL de dodécan-1-ol (0,0168 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation 30 à reflux (45° C) pendant 40 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le rapport des intégrales des signaux correspondants à la partie polylactide (5,20 ppm) et polyglycolide (4,85 ppm) permet d'évaluer la composition du copolymère à 53 % de lactide et 47 % de glycolide. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (3 mL) et versé sous agitation sur du pentane (44 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide 35

9,50 g d'oligomères (72 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore-blanchâtre visqueux. Selon une analyse GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses molaires voisines (Mw = 5 1470 Dalton, Mw/Mn = 1,17). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par electrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

10 **Exemple 7 : Préparation d'un oligomère (*D,L*-lactide) à extrémités ester *n*-dodécyl- alcool (Mw > 1.000 Da)**

Dans un ballon Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 5,00 g de D,L-lactide (0,035 mol), 30 mL de dichlorométhane, 5,00 g de résine Amberlyst®15 (0,025 mol d'acide) et 1,42 mL de dodécan-1-ol (0,0063 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à reflux (45° C) pendant 40 heures. Les 15 oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1,5 mL) et versé sous agitation sur du pentane (22 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide 4,70 g d'oligomères (76 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un 20 étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses molaires voisines (Mw = 1209 Dalton, Mw/Mn = 1,3). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par electrospray, détection en mode 25 ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 8 : Préparation d'un oligomère (*D,L*-lactide) à extrémités ester *n*-pentyl- alcool (Mw > 2.000 Da)

Dans un ballon Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit 30 successivement 10,00 g de D,L-lactide (0,070 mol), 69 mL de dichlorométhane, 6,50 g de résine Amberlyst®15 (0,0326 mol d'acide) et 0,50 mL de pentan-1-ol (0,0046 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à reflux (45° C) pendant 168 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant 35 évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (3 mL) et versé sous agitation sur du pentane (44 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage

sous vide 8,20 g d'oligomères (79 %) sont obtenus sous forme de poudre blanche. Selon une analyse GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 5000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses molaires voisines ($M_w = 2096$ Dalton, $M_w/M_n = 1,27$).

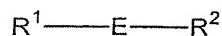
- 5 La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par electrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un système catalytique constitué

(a) d'un catalyseur polymérique de type résine échangeuse d'ions à caractère acide fort (1), et

5 (b) d'un additif de (co)oligomérisation de formule générale (2)



(2)

dans laquelle

E représente un élément du groupe 16 ;

10 R¹ représente un atome d'hydrogène ou de deutérium ;

R² représente un atome d'hydrogène ou de deutérium, ou un groupe de formule -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;

E₁₄ est un élément du groupe 14 ;

15 R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représenteront, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; l'atome de deutérium ; l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, et dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, hydroxy, alkyle, alkoxy, cycloalkyle, cycloalkoxy, aryle, aryloxy, carboxy, alkoxycarbonyle, cycloalkoxycarbonyle et aryloxycarbonyle, pour la (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité de monomère par rapport à l'additif de (co)oligomérisation est comprise entre 2 et 20 30 équivalents molaire et de préférence entre 4 et 10 équivalents molaire.

3. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulaire à base de styrène et de divinylbenzène à fonctions acide sulfonique.

25 4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulée de type Amberlyst[®] ou Dowex[®].

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine de type Amberlyst[®].

6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule générale (2) est tel que

- E représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
R¹ représente un atome d'hydrogène ;
5 R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule
-E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;
E'₁₄ est un atome de carbone ou de silicium ;
R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou l'un
10 des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou
aryle, dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, alkyle,
cycloalkyle, phényle, naphtyle, carboxy et alkoxy carbonyle.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule générale (2) est tel que

- E représente un atome d'oxygène ;
15 R¹ représente un atome d'hydrogène ;
R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule
-E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) ;
E'₁₄ est un atome de carbone ;
R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou un
20 radical alkyle substitué ou non-substitué dans lequel le ou lesdits substituants
sont choisis parmi alkyle, carboxy et alkoxy carbonyle.

8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule générale (2) est tel que

- E représente un atome d'oxygène ;
25 R¹ un atome d'hydrogène ;
R² un atome d'hydrogène ou un groupe de formule -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R"₁₄) dans
laquelle E₁₄ représente un atome de carbone et R₁₄, R'₁₄ et R"₁₄ représentent,
indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

9. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule générale (2) est soit l'eau soit un alcool.

30 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'alcool est un alcool aliphatic.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'alcool aliphatique est choisi parmi l'isopropanol, le pentan-1-ol et le dodécan-1-ol.
12. Procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle, procédé qui consiste à mettre en présence 1e ou les monomères considérés, un système catalytique tel que défini à l'une des revendications 1 à 11, et un solvant d'oligomérisation.
5
13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que la température est comprise entre -20° C et environ 150° C.
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le procédé s'effectue en solution à une température comprise entre 20° C et 80° C.
10
15. Procédé selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que la durée de réaction est comprise entre une heure et 64 heures, et de préférence entre 14 heures et 48 heures.